

OLIGONUCLEOTIDE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

Publication number: JP59093099

Publication date: 1984-05-29

Inventor: MIYOSHI KENICHI; FUWA TOORU

Applicant: WAKUNAGA SEIYAKU KK

Classification:

- International: C07H21/04; C07H21/02; C07H21/00; (IPC1-7):
C07H21/02; C07H21/04

- European:

Application number: JP19830204305 19831031

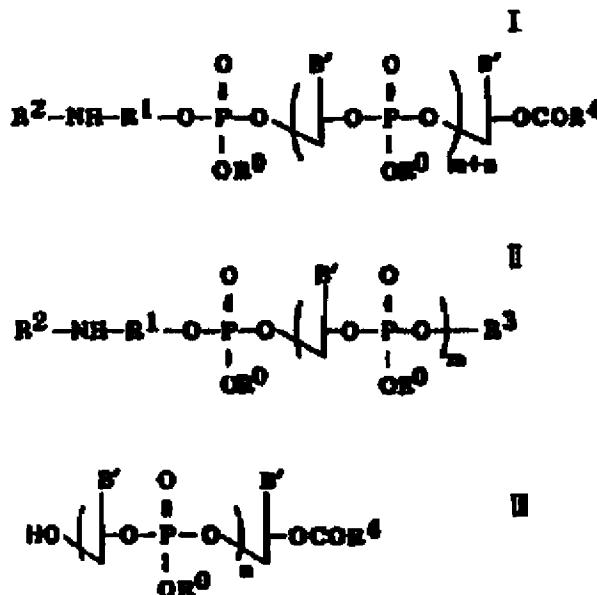
Priority number(s): JP19830204305 19831031

[Report a data error here](#)

Abstract of JP59093099

NEW MATERIAL: The compound of formula I (m and n are 0 or natural number; R<0> is protecting group of phosphate group; R<1> is bivalent hydrocarbon residue; R<2> is amino-protecting group; COR<4> is protecting group of 3'-terminal hydroxyl group of nucleotide; B' is base constituting nucleotide, etc.).

USE: Intermediate for preparation of resin for affinity chromatography, a non-radioactive affinity probe, etc. **PROCESS:** The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compound of formula II (R<3> is protecting group of the 3'-terminal hydroxyl group of nucleotide) with the compound of formula III in the presence of a condensation agent (e.g. tosyl chloride), thereby forming a phosphate bond by the dehydrative condensation of the 3'-terminal phosphate group of the compound of formula II with the 5'-terminal hydroxyl group of the compound of formula III.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

① 日本国特許庁 (JP) ① 特許出願公開
 ② 公開特許公報 (A) 昭59—93099

③ Int. Cl.³
 C 07 H 21/02
 21/04

識別記号

厅内整理番号
 7252-4C
 7252-4C

④公開 昭和59年(1984)5月29日

発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑤オリゴスクレオチド誘導体およびその製造法

⑥特 願 昭58—204305
 ⑦出 願 昭57(1982)8月9日
 ⑧特 願 昭57—138136の分割
 ⑨発明者 三好健一

広島県高田郡吉田町吉田1366—

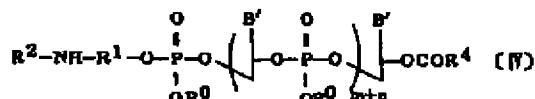
⑩発明者 1 不破亨
 広島市中区小町6—17—602
 ⑪出願人 游水製薬株式会社
 大阪市福島区福島三丁目1番39
 号
 ⑫代理人 弁理士 猪股清 外2名

明細書

1. 発明の名称 オリゴスクレオチド誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 下式(I')で示されるものであることを特徴とする、オリゴスクレオチド誘導体。



[ただし、 n および m はそれぞれ0または任意の自然数であり、 R^0 はリン酸基の保護基であり、 R^1 は2価の直鎖または分岐鎖の炭化水素基であり、 R^2 はアミノ基の保護基であり、 COR^4 はスクレオチドのグリコシド水解基の保護基であり、 B はスクレオチドを構成する塩基であつて必要に応じて保護されたものである (B が複数個存在すると各はそれらは同一でも異なつてもよい)。]

2. 塩基 B がそれぞれ保護されたアデニン、シトシンおよびウエニンならびにチミン（保護不要）からなる群より選ばれたものである、特許請求の範囲第1項記載のオリゴスクレオチド誘導体。

3. R^0 がオルトクロロフェニル基またはパラクロロフェニル基である、特許請求の範囲第1項記載のオリゴスクレオチド誘導体。

4. R^1 が炭素数2～20の直鎖または分岐鎖のアルキレン基である、特許請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載のオリゴスクレオチド誘導体。

5. R^2 がオルトニトロフェニルスルfonyl基またはトリフルオロアセナル基である、特許請求の範囲第1～4項のいずれか1項に記載のオリゴスクレオチド誘導体。

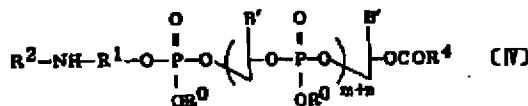
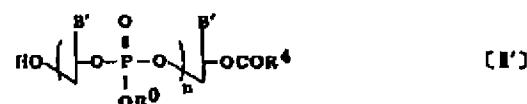
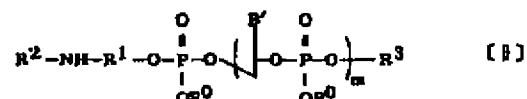
6. COR^4 基の R^4 が低級アルキル基またはアリール基である、特許請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載のオリゴスクレオチド誘導体。

7. COR^4 基の R^4 がスペーサーを介した組合であるつて、ポリスチレン誘導体、シリカゲル誘導体ま

またはオリゴアクリルアミド誘導体である、特許請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載のオリゴスクレオチド誘導体。

8. n が0または6までの自然数、 n が0または40までの自然数である、特許請求の範囲第1～7項のいずれか1項に記載のオリゴスクレオチド誘導体。

9. 下式〔II〕で示される化合物のR³を除去したものと、下式〔I〕で示される化合物とを結合させて下式〔IV〕の化合物を得ることを特徴とする、下式〔IV〕で示されるオリゴスクレオチド誘導体の製造法。



[ただし、 m および n はそれぞれ0または任意の自然数であり、 R^0 はリン酸基の保護基であり、 R^1 は2価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基であり、 R^2 はアミノ基の保護基であり、 R^3 はスクレオチドの3'-末端リン酸基の保護基であり、 COR^4 はスクレオチドの3'-末端水酸基の保護基であり、 B' はスクレオチドを構成する塩基であつて、必然に応じて保護されたものである（ B' が複数個存在するときは、それらは同一でも異なるてもよい）。]

10. 化合物〔II〕と〔IV〕との結合を縮合剤の作用下で行なう、特許請求の範囲第9項記載の方法。

11. 緩合剤がトルクロリド、メシテレンスルホニルクロリド、メシテレンスルホニルテトラゾリドおよびメシテレンスルホニルニトロトリアゾリドのいずれかである、特許請求の範囲第10項記載の方法。

3. 発明の詳細を説明

発明の背景

技術分野

本発明は、一般に、新規オリゴスクレオチド誘導体に関する。さらに具体的には、本発明は、スクレオチドの塩基以外の部分にスペーサーを介して保護されたアミノ基を導入してなるオリゴスクレオチド誘導体に関する。本発明は、また、このようなスクレオチド誘導体の製造法にも関する。

先行技術

近年、核酸の化学合成は新しい保護基の導入あるいはトリエスチル法、ホスファイト法等の新しい結合法の開発により飛躍的に発展している。また、遺伝子工学の急速な進歩とあいまつて、核酸の化学合成がこの分野でも成長を意識をもつてきになってきた。例えば、人工遺伝子を合成し、遺伝子組換え操作を利用して有用物質の生産が行なわれている（ヒト成長ホルモン：Nature, 281, 544 (1979)、白血球由来インターフェロン：Nature, 287, 411 (1980)。また、ハイブリ

D法のためのプローブ（Nucl. Acids Res., 9, 879 (1981)）としてや、mRNAあるいは一本鎖DNAから逆転写酵素あるいはDNAポリメラーゼによつて二本鎖DNAを合成する際に必要な適型DNAに相補的なDNA断片（プライマー）として利用する例（Nucl. Acids Res., 8, 4057 (1980)）もある。さらには、核酸を結合させた粗体を用いるアフィニティクロマトグラフィー用樹脂として、オリゴ(dT)-セルロースまたはポリ(U)-アガロースカラムを使って3'-末端にポリ(A)を含むRNAを単離するという応用例（J. Biochem., 81, 941 (1977)）もある。

このように、核酸の有機化学的合成手段は、遺伝子工学、分子生物学等の分野の研究に多大な寄与をもたらすものである。

本発明者らは、現在まで、オリゴスクレオチドの有機化学的合成分野で固相法を有力な合成手段として種々のオリゴスクレオチドの合成を行なつてその応用を検討してきたが、特にアフィニティクロマトグラフィー用樹脂あるいは非放射性アフ

1-エティプロープ等を用意すべく誠意努力を重ねた結果、これらの製造の際に有用な中間となるオリゴスクレオチドを見出した。

現在まで開発あるいは市販されているアフィニティクロマトグラフィー用樹脂 (Arch. Biochem. Biophys., 188, 561 (1974)、J. Biochem., 83, 788 (1978)、特開昭52-25795号、同53-101396号、同53-133253号および同55-36277号各公報) や非放射性用アフィニティプローブ (Proc. Natl. Sci. USA, 78, 6633-6637 (1981)) に用いられているオリゴスクレオチド誘導体の製造法は、一般に合成にわたりめどうであるという共通の難点をかかえていて応用範囲が限られているのが現状である。

発明の概要

概旨

本発明は上記の点に解決を与えることを目的とし、特定のオリゴデオキシリボスクレオチドのスクレオチドの構造以外の特定部位にアミノ基を導入してなるオリゴスクレオチド誘導体によつてこ

[ただし、 m および n はそれぞれ0または任意の自然数であり、 R^0 はリン酸基の保護基であり、 R^1 は2価の亜鉛または分岐鎖の炭化水素残基であり、 R^2 はアミノ基の保護基であり、 R^3 はスクレオチドの3'-末端リン酸基の保護基であり、 B' はスクレオチドを構成する塩基であつて、必要に応じて保護されたものである (B' が複数個存在するときは、それらは同一でも異なるつてもよい)。]

効果

本発明者らの合成したオリゴデオキシリボスクレオチドは、その合成の際の難点を回避し得るものであつて、以下のような長所をもつ。

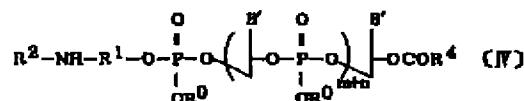
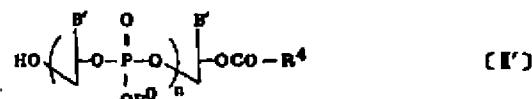
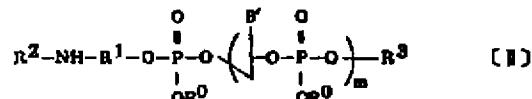
(1) オリゴスクレオチド中に存在する他の官能基（水酸基、リン酸基、複基部分のアミノ基等）よりも反応性が高いアミノ基を3'-末端延伸上に有するので、この部分で選択的に他の化合物の官能基（たとえば、-COOH、カルボン酸活性エスチル、プロムシアンで活性化したOH基、その他の）と結合させることができる。

(2) 上記アフィニティクロマトグラフィー用樹脂

の目的を達成しようといふものである。

従つて、本発明によるオリゴスクレオチド誘導体は、下式〔I〕で示されるものであること、を特徴とするものである。

また、本発明による下式〔II〕で示されるオリゴスクレオチド誘導体の製造法は、下式〔I〕で示される化合物の R^3 を除去したものと、下式〔III〕で示される化合物とを結合させて下式〔IV〕の化合物を得ること、を特徴とするものである。



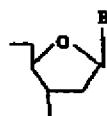
や非放射性アフィニティプローブ等合成の際有用な中間体となる。

(1) 合成が容易で大量合成が可能である（特に本発明者らが確立した固相合成法を併用すればその効率はさらに大きい）。

発明の具体的な説明

オリゴスクレオチド誘導体〔IV〕

本発明によるオリゴスクレオチド誘導体は、前記の式〔I〕で示されるものである。式中の B' は、 B' -デオキシリボスクレオシドの B' -かおよび B' -水酸基を除いたデオキシリボスクレオシド残基を示すのに慣用されているものであつて、具体的には下記の構造のものである。



置換基 B' は、スクレオチドを構成する塩基であつて必要に応じて保護したもの、を示す。本発明で「必要に応じて保護された」というときの「必

要に応じて」ということは、当該アオキシリボヌクレオチド誘導体を合成しあるいはこれを他の反応に供する場合にこの保護基をこれらの反応の際に他の試験からの攻撃から保護する必要がある場合には、ということを意味する。どのような場合にそのような保護が必要であるかあるいはどのような保護基が使用されるかに関しては、核酸合成に関する文献または成書など後記したものを参照することができる。Dの具体例は、通常はそれぞれアシル化したアデニン、シトシンまたはグアニンあるいはチミン（保有不變）から得られたものである。化合物【IV】中にDが複数個存在するときは、それらは同一でも異なつてもよい。

α および β はそれぞれまたは自然数を示す。本発明のオリゴヌクレオチド誘導体の重合度が $\alpha+\beta$ で表示されているのは、本発明の好ましい製造法で重合度がそれぞれまたは β のフラクションを結合させていることによるものである（詳細後記）。その場合、 α は実用的には0～6、特に1～4、 β は実用的には0～40、特に0～20、で

ル、またはメチル置換フェニル）または固相合成法の適用にられる適当なスペーサーをもつ組合（ポリスチレン誘導体）、シリカゲル誘導体、ポリアクリルアミド誘導体等）がある。

- a) *Chem. Rev.*, 77, 163 (1977)
Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe,
32, 297 (1975)
- b) *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 8514 (1976)
Nucl. Acids Res., 4, 1135 (1977)
" " " 4, 4391 (1977)
" " " 6, 1265 (1979)
" " " 8, 5491 (1980)
Tetrahedron Letters, 1977, 1819
" " " 1979, 3635

化合物【IV】の合成

一般的説明

化合物【IV】、すなわち本発明によるオリゴヌクレオチド誘導体は、合目的的な任意の方法によつて合成することができる。

一つの好ましい方法は、前記の式【I】で示され

ある。

基R⁰は、リン酸基を保護する置換基である。これは、通常は置換されたフェニル基であつて、^{置換基のR⁰は同一でなくともよい。}オルトまたはペタクロロフェニル基が好ましい。

基R¹は、化合物【IV】の核酸部分とアミノ基部分とを連結する二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基、特に脱水数2～20程度のアルキレン基、である。

基R²は、5'-末端基上のアミノ基の保護基である。アミノ基の保護基は種々あるが、本発明においては、化合物【IV】の製造工程をより、さらにその応用から考へれば各保護基の除去の際安定でありかつヌクレオチドの部分を安定なままで除去できるものが好ましい。以上の観点からすれば、R²としてはオルトニトロフェニルスルフェニル基(NPS)またはトリフルオロアセチル基(TFA)等があり、なかでもトリフルオロアセチル基が好ましい。

基COR³は通常のオリゴヌクレオチド合成の際に用いられる3'-末端水酸基の保護基である。基R⁴は低級アルキル基、アリール基（特にフェニ

ル、またはメチル置換フェニル）または固相合成法の適用にられる適当なスペーサーをもつ組合（ポリスチレン誘導体）、シリカゲル誘導体、ポリアクリルアミド誘導体等）がある。

一方、化合物【I】、【II】も合目的的な任意の方法、すなわち通常の核酸合成法で合成することができる。本発明者らの固相合成法に従うのが好ましい（詳細後記）。

第1回は、この好ましい合成法の一例を示すフローチャートである。フローチャート中の記号は下記の意味をもつ（その意味ないし詳細は、前記および後記した通りである。）

R⁰ リン酸基を保護する置換基であつて、通常オルトクロロフェニル基が用いられる。

R¹ 二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基である。

R² アミノ基の保護基であつて、通常トリフルオロアセチル基が用いられる。

R³ 他のすべての保護基が安定な条件で容易に脱離されて、リン酸ジエチルを与えることができる脱離基であつて、通常シアノエチル基が用

いられる。

COR⁴ 通常のオリゴスクレオチド合成に用いられる 5'-末端水酸基の保護基である。

R⁵ 通常のオリゴスクレオチド合成の際に用いられる 5'-末端水酸基の保護基であつて、通常ジメトキシトリアル基である。

n = 0 または任意の自然数。

o = 0 または任意の自然数。

B⁶ 保護された塩基を示すが、通常は N⁶-ベンゾイルアデニン、N⁴-イソブチリルグアニン、N⁶-ベンゾイルシトシンおよびチミン（すなわち、保護不變）より選択される。

化合物[II]の合成

化合物[II]の合成は、オリゴスクレオチドの合成および生成スクレオチドの 5'-末端基成長上での一級アミノ基の導入からなる方法で行なうことができる。その一実施態様は、化合物[O]の 5'-水酸基をリン酸化し、次いで化合物[I]を結合させることからなる（第1図参照）。リン酸化方法としては 2 倍のリン酸化試薬を用いるが、該試薬

Nucleic Acids Research 8, 5491(1980)

Nucleic Acids Research 8, 5507(1980)

Nucleic Acids Research Symposium Series 7, 281 (1980)

従つて、化合物[II]合成の一実施態様は、固相合成法に従つて化合物[I]を合成し、この化合物の 5'-末端基 (R⁵) を水酸化して得るとからなるものである（詳細は後記実験例参照のこと）。

基 R⁵ はオリゴスクレオチドを合成する際に通常用いられる保護基であつて、直鎖または分歧鎖のトリアル基が用いられる。この場合、該 R⁵ の除去は、ベンゼンスルホン酸、酢酸または臭化鉄鉛の 1.0M イソプロパノール - 塩化メチレン溶液中で行なう等の方法がある。また、通常基 R⁵ としてはジメトキシトリアルを用いる。

なお、化合物[O]および[II]等のオリゴスクレオチドの合成法は既に各種のものが公知であつて保護基の種類およびその導入ないし除去ならびに結合その他のについて上記以外の詳細は、該機の化学合成に関する成書や論説、たとえば、「スクレ

オシド・スクレオチド保護基」（丸善 1977 年）、「核酸有機化学」（化学同人 1979 年）、「核酸」（朝倉書店 1979 年）、Tetrahedron, 34, 3143 (1978)、有機合成化学, 34, 723 (1978) やおよび化学の領域, 38, 566 (1979) 等を参照することができる。

化合物[III]の合成

化合物[III]の合成は、既知のオリゴスクレオチド合成法に従つても、本発明者らの固相合成法に従つて行なつてもよい。一般に、オリゴスクレオチド合成法としては、トリエステル法、ホスファイト法およびそれぞれの固相法および液相法があるが、本発明者らの開発した固相合成法（下記文献参照）が好ましい。

Tetrahedron Letters 1979, 3685 (1979)

Nucleic Acids Research 8, 5473 (1980)

オシド・スクレオチドの合成」（丸善 1977 年）、「核酸有機化学」（化学同人 1979 年）、「核酸」（朝倉書店 1979 年）、Tetrahedron, 34, 3143 (1978)、有機合成化学, 34, 723 (1978) やおよび化学の領域, 38, 566 (1979) 等を参照することができる。

化合物[N]の合成

オリゴスクレオチド誘導体（化合物[N]）は、上記の化合物[II]と[III]とを結合させることにより得ることができる。

両者の結合は、総合剤の存在下において化合物[III]の 5'-末端水酸基と化合物[II]の 5'-末端リン酸基との脱水縮合によるリン酸結合を実現する方法によつて行なうことができる。

この場合の総合剤としては、トリルクロリド、メシチレンスルホニルクロリド、メシチレンスルホニルチラソリドおよびメシチレンスルホニルニトロトリアソリド等があるが、メシチレンスルホニルニトロトリアソリドが好ましい。詳細な反応条件等は後記実験例を参照されたい。

実験例

フローチャート

第2図のフローチャートに従つて、本発明の化合物（開頭の化合物④）を製造した。

第2図で、記号は次の意味を持つ。

B' ベンゾイル化アデニン

DMTr ジメトキシトリアル

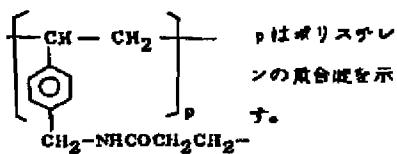
CB シアノエチル

TFA トリフルオロアセチル

m 2

n 12

—▲—②



化合物【IV】(第2図の④)の合成

実験例1

6-アミノヘキサノール 1.17g (10mmol) をジオキサン (15ml) に溶解し、トリフルオロアセチルチオエチル 1.80ml (14.4mmol) を加え、室温

様する。クロロホルム層を分離後、シリカゲルカラムで精製（溶出液として0～4%のメタノール含有クロロホルムを使用）し、目的物を含む溶出液を分離後、この溶液をベンゼン中に滴下して、粉末状の化合物【IV】を得る。

一方、ジメトキシトリアルアデノシン／樹脂④(ここで樹脂は粗体に過ぎないが、樹脂に拘束された目的化合物は外観的には樹脂そのものと変わらないので樹脂に拘束された当該化合物を以下において単に樹脂と呼ぶことにする) 300mg (0.33mmol) をイソプロパノール-塩化メチレン (16:85) (v/v) 溶液10mlで3回洗浄後、臭化鉄約1.0Mのイソプロパノール-塩化メチレン溶液8mlで5分間ずつ4回反応させて樹脂【IV】の脱トリアル化物【IV】を得る。

樹脂【IV】をイソプロパノール-塩化メチレン溶液10mlで3回洗浄し、これにジスクレオチド④ 150mg (0.1mmol) のピリジン溶液を添加後、共沸させてこの溶液系を無水とし、メチレンスルホニルニトロトリアゾリド 150mg (0.5mmol) と

一夜反応を行なう。反応終了後、この溶液を濃縮し、残渣をエーテルに溶解し、水で3回抽出を行なう。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮を行なう。溶液にエーテルを加えて溶解した後、ベンゼンを加えて結晶化させるとともに上り、粉末状の化合物【IV】(トリフルオロアセチル-6-アミノヘキサノール)を得る。

次に、既知の方法で合成した5'-ヒドロキシジスクレオチド⑥ 800mg (0.71mmol) をピリジン共沸により無水にし、これにオルトクロロフェニルホスホジトリアゾリド (1.0mmol) のジオキサン (6.0ml) 溶液を加えて2時間反応させ、続いて化合物【IV】300mg (1.4mmol) やび1-メチル-イミダゾール 115mg (1.4mmol) を加えてさらに2時間反応させる。反応の終了を確認後、ピリジン-水を加えて過剉のトリアゾリドを分解し、溶液を回収する。残渣をクロロホルムに溶解した後、水、0.5Mリン酸二水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび6%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

無水ピリジン2mlとを添加して90分間反応（総合）させる。反応後、ピリジン10mlで3回洗浄し、般量 (約10mg) のジメチルアミノピリジンを含む無水酢酸-ピリジン (1:9) (v/v) 溶液10mlを添加し10分間反応させて未反応5'-水酸基をアセチル化して保護し、これをピリジンで洗浄して化合物【IV】を得る。このような総合反応操作を5回くり返して、化合物【IV】(n=12)を得る。

次に、化合物【IV】(n=12) 115mg (3.46mmol) を樹脂④と同様の方法で脱トリアル化した化合物【IV】に、化合物【IV】50mg (0.04mmol) をトリエチルアミン-ピリジン-水 (1:3:1, v/v) 溶液3mlで処理（脱シアノエチル化）した化合物【IV】を加え、無水にしたのち、メチレンスルホニルニトロトリアゾリド 50mg (0.2mmol) やびピリジン1mlを加えて90分間反応（総合）させ、反応終了後、溶液をピリジンおよびメタノールで洗浄し、乾燥して、完全に保護されたオリゴスクレオチド導体【IV】を得る。

なお、化合物【IV】の確認を高速液体クロマト

ラフィーで行なつた。そのために保護基の除去を以下の条件で行なつた。すなわち、化合物(4)は m₆ を 0.5 M テトラメチルアミン-ビリジン-2-カルボアルドキシメイトのジオキサン-水(9:1(v/v)) 混液 200 ml を加え、冰浴中、密閉で 24 時間反応させる。反応後、純アンモニア水(2.5 ml)を加えて密閉し、60°Cで一夜反応させる。反応終了後、沪過し、沪液を濃縮後、水に溶解させてからエーテルで抽出を行なう。水層を濃縮後セファデックス G-50 (φ1.5×120 cm)、流出液は 0.05 M の痕量酸トリエチルアンモニウム緩衝液(pH 7.5)で脱塩精製して、化合物(4)からすべて保護基を除去した。このときの化合物のセファデックスの抽出パターンおよび、高速液体クロマトグラフィー(*A*-Bondapak C18)で純度を検定した際の抽出パターンを、それぞれ第 3 図および第 4 図に示した。

同様の方法で式[前]で示される化合物を合成し、七の化合物の確認も同様の方法で行なつた。なお、実験例 2 および 4 についてのセファデックスと高

速液体クロマトグラフィーの結果を、それぞれ第 5～6 図および第 7～8 図に示した。これらの結果から、化合物の合成が確認された。

また、上記実験例 1～7 の製造の際の B', m, n, R¹, R² および塗基配列を第 1 表に示した。第 1 表中、「化合物」とは、第 2 列中の化合物を示す。

第 1 表

実験例	(1)		(2)		(3)		(4)		(5)						
	B'	m	R ¹	*1	R ²	*1	塗基配列	n	塗基配列 (B') _n R'	m+n	塗基配列 (B') _{m+n} R'				
1	A	2	<i>C₆H₁₂</i> TFA				AA	12	AAAAA AAAAAA AAAAAA	*2	AAAAA AAAAAA AAAAAA				
2	T	2					TT	12	TTTTTT TTTTTT TTTTTT	14	TTTTTT TTTTTT TTTTTT				
3	A	2					AA	9	AAAAA AAAAAA AAAAAA	11	AAAAA AAAAAA AAAAAA				
4	T	1					TT	11	GGGAAGCTTCCC	13	TTGGGAAGCTTCCC				
5	T	2					TT	12	TTTTTT TTTTTT TTTTTT	14	TTTTTT TTTTTT TTTTTT				
6	G	2					GG	14	GAAGCTTCACGTA	16	GGGAAGCTTCCCACGTA				
7	G	2					GG	14	GTCGACTAACCGCA	16	G GTCGACTAACCGCA				
備 考	*1 化合物(4)を合成する際には用いなかつたが、他にも(R ¹ , R ²)の組み合わせが下記である化合物(1)をも合成した。〔〕は収率を示す。 (-C ₂ H ₄ -NPS)(79%) (-C ₆ H ₁₂ -NPS)(72%) (-C ₆ H ₁₀ -TFA)(56%)														
	*2 塗基配列は、A、G、C と示してあるが、実際はアシル化して保護したものであつて略記してある。すなわち A = A ^{B2} = N ^B -ベンゾイルアデニン C = C ^{B2} = N ^B -ベンゾイルシトシン G = G ^{B2} = N ^B -イソブチリルアミニン なお T (チミン) は保護不要である														

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の化合物を合成する方法の一例を示すフローティートである。

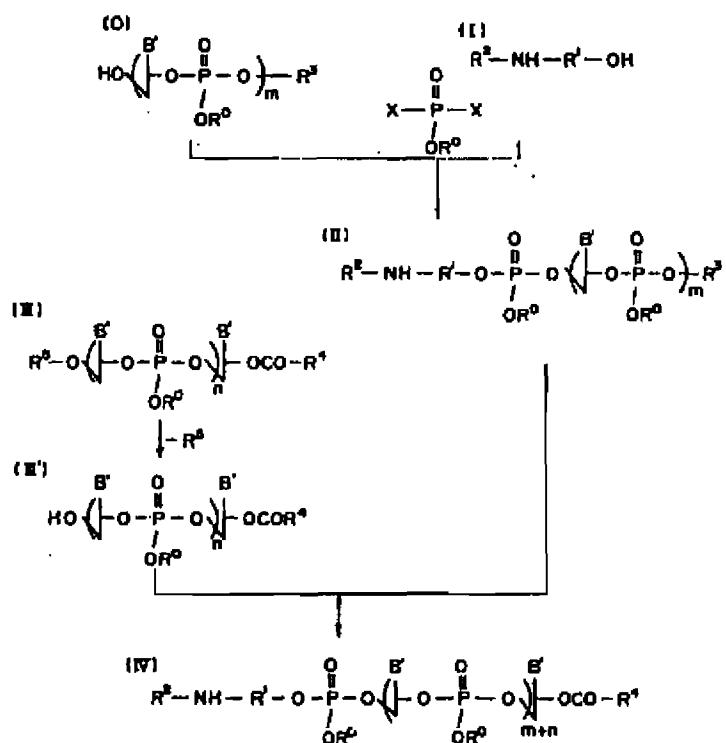
第2図は、実験例で示した本化合物のフローティートである。

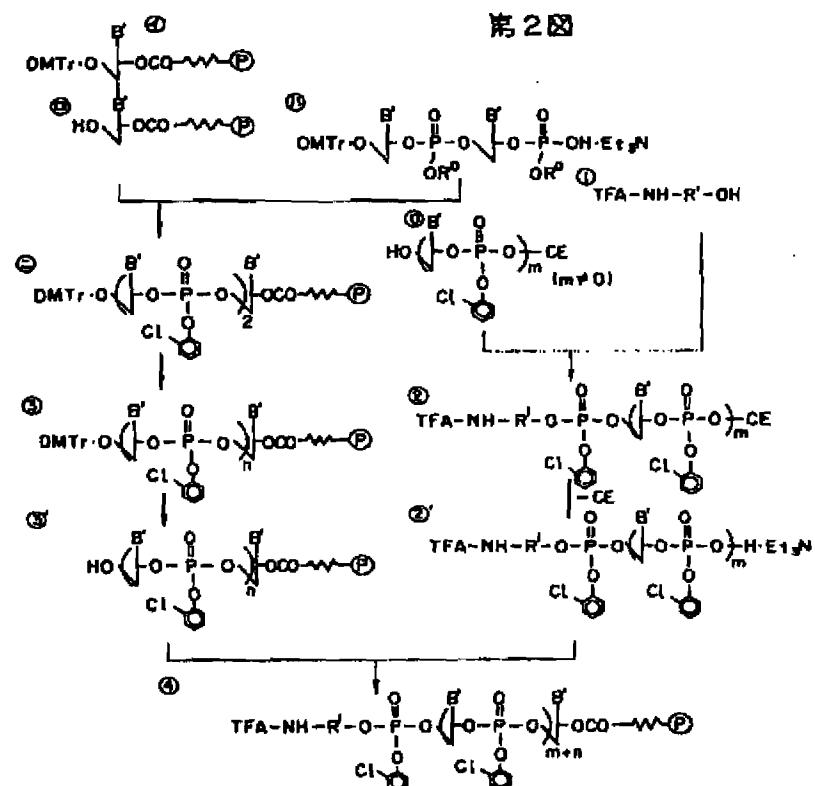
第3、5および7図は化合物(R)（それぞれ実験例-1、2および4）の保護基をすべて除去したものセファデックスG-50によるカラムクロマトグラフィーにかけたときの検出パターンである。

第4、6および8図は化合物(W)（実験例-1、2および4）の保護基をすべて除去したものの高速液体クロマトグラフィーの検出パターンである。

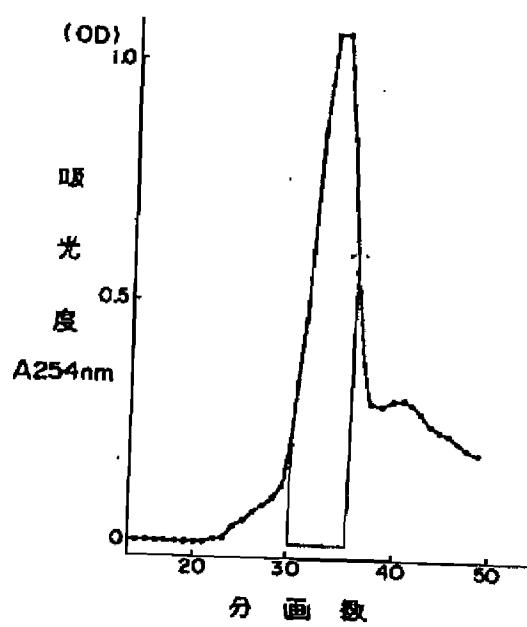
出願人代理人 関 敏 滉

第1図

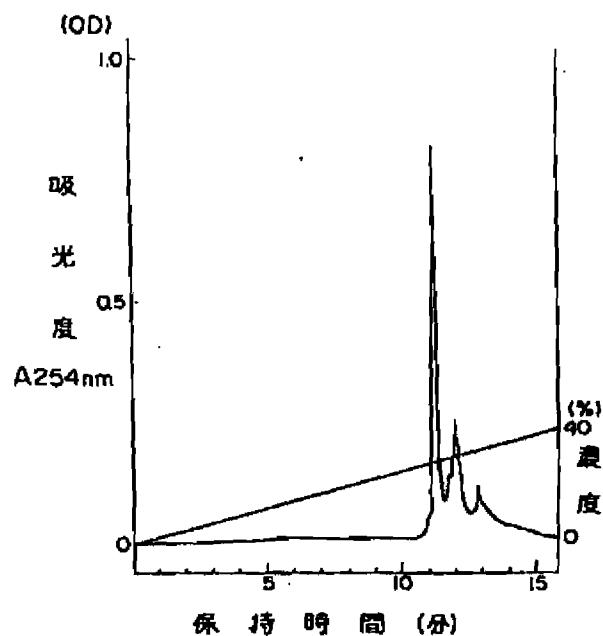




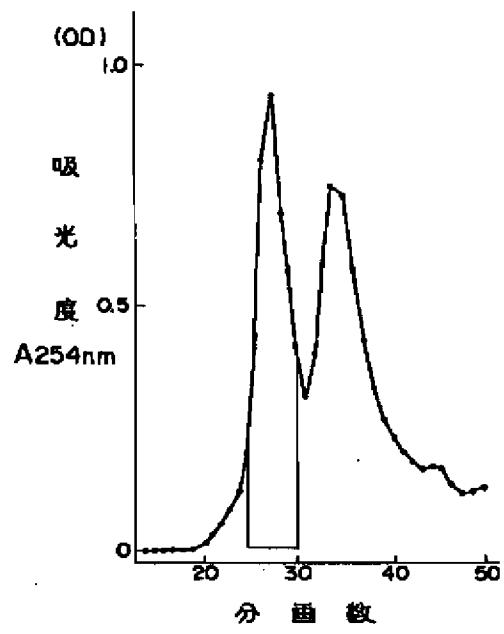
第3図



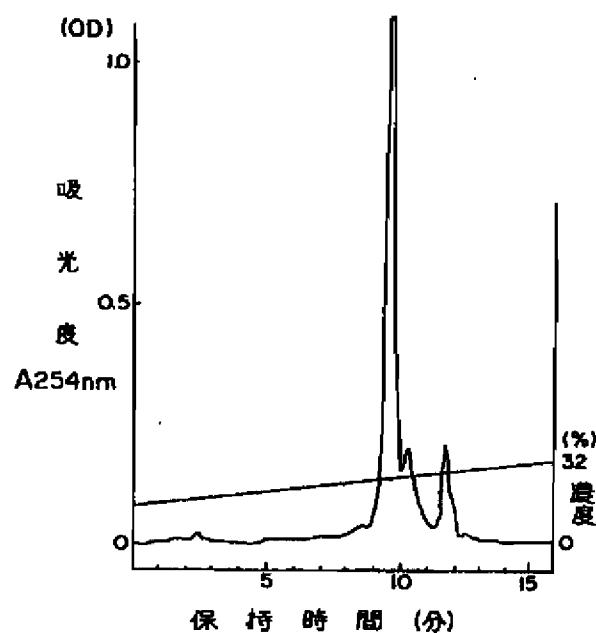
第4図



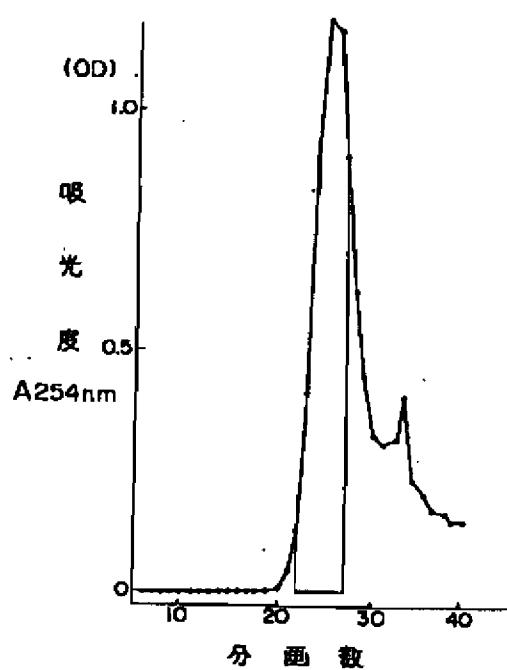
第5図



第6図



第7図



第8図

